

ВАРИАТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2025 г.

М. С. КОЗИН^{1,2,3*}, О. Г. КУЛАКОВА^{1,2,3},
И. С. КИСЕЛЕВ^{1,2,3}, Е. В. СЕМИНА¹, В. В. КАКОТКИН¹,
М. А. АГАПОВ¹, О. О. ФАВОРОВА^{1,2,3}

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград

²Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е. И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

I. Введение. II. Участие митохондрий в развитии болезни Альцгеймера. III. Структура и свойства митохондриальной ДНК. IV. Связь вариабельности митохондриальной ДНК и болезни Альцгеймера. V. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

В связи с повсеместным ростом продолжительности жизни доля лиц пожилого и старческого возраста в популяции увеличивается, и именно эти категории населения характеризуются относительно высокой вероятностью развития когнитивных нарушений. Так, деменция – приобретенное стойкое снижение познавательной деятельности с полной или частичной утратой ранее усвоенных знаний и практических навыков – выявляется у 5% лиц старше 70 лет и почти у 40% лиц старше 90 лет [1]. Рост числа пациентов с когнитивными нарушениями представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, поскольку уход за ними ложится тяжелым бременем на родственников и сотрудников медицинских учреждений. От 60 до 80 процентов диагностируемых случаев деменции приходится на болезнь Альцгеймера (БА) – тяжелое нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, проявляющееся в виде необратимой прогрессирующей потери когнитивных функций. При БА происходит накопление в тканях мозга неправильно свернутых белков двух типов: бета-амилоидных пептидов (A-beta, A β), которые представляют собой фрагменты более крупного белка-предшественника амилоида (Amyloid-beta precursor protein, APP), и гиперфос-

Список сокращений: A β – бета-амилоиды; АФК – активные формы кислорода; БА – болезнь Альцгеймера; ДИ – доверительный интервал; мтДНК – митохондриальная ДНК; ОШ – отношение шансов; п.о. – пара оснований; СМЖ – спинномозговая жидкость; ЭТЦ – электрон-транспортная цепь; APP – белок-предшественник амилоида (amyloid-beta precursor protein); GWAS – полногеномный анализ ассоциации (genome wide association studies); mtDAMPs – молекулярные паттерны, связанные с повреждением митохондрий (mitochondrial damage-associated molecular patterns); SNP – однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism).

* Адрес для корреспонденции: e-mail – kozinmax1992@gmail.com

форирированного тау-белка, с последующей потерей синапсов и прогрессирующей гибелью нейронов [2]. Только небольшое число случаев БА (1–5%) характеризуется ранним началом в возрасте от 30 до 60 лет (early-onset Alzheimer's disease) и может быть объяснено редкими высокопенетрантными мутациями в генах *APP*, *PSEN1* и *PSEN2*, наследуемыми по ауtosомно-доминантному механизму. В подавляющем большинстве случаев встречается форма заболевания с началом позже 65 лет (late-onset Alzheimer's disease) [3]. Эту позднюю форму БА относят к числу комплексных (мультифакториальных) заболеваний, развивающихся под действием факторов внешней среды на фоне существующей полигенной генетической предрасположенности [4].

Несмотря на десятилетия активного изучения БА, ее патогенез остается не до конца ясным, этиология до сих пор служит предметом споров, и БА по-прежнему не поддается эффективному лечению. Поэтому поиск новых диагностических маркеров и мишеней для терапии остается актуальным по сей день.

Выявление генетических факторов, вовлеченных в развитие БА, имеет большое значение для понимания ее этиопатогенеза. Проведено множество исследований, направленных на анализ вклада ядерного генома в предрасположенность к БА как методом «ген-кандидат», так и с помощью полногеномных исследований ассоциации (genome wide association studies, GWAS). С помощью GWAS в 81 локусе выявлено более 100 ядерных генов, ассоциированных с развитием поздней БА [5–6]. Самым сильным и распространенным среди ядерных генетических факторов риска БА является аллель $\epsilon 4$ гена *APOE* (см. [7]); продукт этого гена аполипопротеин Е вовлечен в метаболизм А β в мозге, причем изоформа апоЕ4, кодируемая аллелем $\epsilon 4$, способствует более раннему и интенсивному образованию амилоидов. Однако, все выявленные в ядерном геноме факторы генетической предрасположенности к БА могут лишь частично объяснить семейную наследуемость, наблюдаемую для этого заболевания.

В последние годы к числу важнейших участников патологического процесса при БА относят митохондрии – полуавтономные клеточные органеллы, обладающие собственным геномом. Активно изучается вклад в предрасположенность к БА вариативности митохондриальной ДНК (мтДНК). В настоящем обзоре кратко описаны факты, свидетельствующие об участии митохондрий в патогенезе БА; суммирована доступная на сегодняшний день информация о роли вариантов мтДНК в развитии БА.

II. УЧАСТИЕ МИТОХОНДРИЙ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Первые сведения об участии митохондрий в патогенезе БА были получены при электронно-микроскопическом анализе ткани лобной коры пациентов с БА, когда было выявлено наличие аномальных митохондрий в визуально нормальных дендритах [8–9], дегенерация которых, как было показано позднее (см. далее), проявляется на более поздних стадиях заболевания. С тех пор многочисленные исследования показали, что функционирование митохондрий и у пациентов с БА, и у организмов, моделирующих это заболевание, отличается от здоровых контролей [10–11].

В клетках митохондрии выполняют множество жизненно важных функций, в первую очередь, энергетическую, осуществляя синтез АТФ в ходе процесса окислительного фосфорилирования, и метаболическую, поскольку в их матриксе локализуются ферменты многих важнейших биохимических каскадов. Помимо этого, митохондрии участвуют в поддержании гомеостаза ионов Ca^{2+} , в активации механизмов апоптоза, в передаче молекулярных сигналов, которые регулируют некоторые клеточные процессы, а также

в образовании активных форм кислорода (АФК), низкие концентрации которых необходимы для регуляции некоторых клеточных процессов [12–13]. В клетках головного мозга митохондрии играют особенно важную роль, поскольку энергетические потребности этих клеток, связанные с поддержанием всех сложных процессов и механизмов, необходимых для обеспечения их нормальной деятельности, чрезвычайно высоки [14].

В настоящее время многие данные, в первую очередь полученные на модельных организмах, свидетельствуют о том, что нарушение функционирования митохондрий (дисфункция митохондрий) предшествует началу атрофии мозга и проявлению клинических симптомов БА [15–17]. Выявлено несколько механизмов, ведущих к дисфункции митохондрий при БА. Один из наиболее изученных – это нарушение регуляции окислительных процессов и окислительное повреждение митохондрий, вызванное повышенным уровнем синтеза ими АФК и истощением антиоксидантных систем [18–22]. Так, для ткани головного мозга больных БА, особенно для областей с гистопатологическими признаками заболевания, характерен более высокий уровень маркеров окислительного стресса, чем для мозга здоровых индивидов [19, 22–25]. Более того, прижизненное исследование трансгенных мышей с повышенной экспрессией Аβ в нейронах методом электронного парамагнитного резонанса показало, что окислительный стресс и дисфункция митохондрий проявляются на ранних стадиях заболевания, а повышенные уровни АФК коррелируют с когнитивными нарушениями [26].

Установлено также, что окислительное повреждение тесно взаимосвязано с нарушениями энергетического метаболизма мозга, особенно метаболизма глюкозы [27–28]. Действительно, использование протеомного анализа в тканях головного мозга при легких когнитивных нарушениях и на ранних и поздних стадиях БА позволило обнаружить окислительные модификации белков, которые участвуют в основных биохимических процессах, связанных с митохондриями, – в гликолизе [19–20], в цикле трикарбоновых кислот [29] и в переносе электронов (в составе дыхательной цепи) [21]. Полагают, что такие окислительные модификации белков, вызывая их дисфункцию, способствуют клеточному энергетическому голоданию и гипометаболизму глюкозы [19].

Работа нейронов критически зависит не только от нормальной работы митохондрий, но и от их правильного распределения в объеме клетки. В частности, в синаптической области требуется большее, чем в любой другой части нейрона, количество митохондрий. Так как синаптические митохондрии обычно синтезируются в теле нейронов, организация их правильного и эффективного транспорта к синаптическим окончаниям имеет основополагающее значение для функционирования синапса. На аксональный транспорт митохондрий влияют метаболические потребности и концентрация Ca^{2+} вблизи синапса [30–31]. Митохондриальная сеть находится в динамическом равновесии процессов слияния (fusion) и деления (fission) митохондрий, называемом также митохондриальной динамикой. Изменение митохондриальной динамики в сторону деления митохондрий и последующей их фрагментации является одним из наиболее ярких митохондриальных нарушений в нейронах при БА [32–33]. Недавно было показано, что дефицит митохондрий служит ключевым триггером потери синаптической функции, наблюдаемой в посмертных образцах кортикальной ткани пациентов с БА [34].

Нарушение функции митохондрий, ведущее к их повреждению и дисфункциональной митофагии, в настоящее время считается тесно связанным с нейровоспалительными процессами, происходящими при БА [35–36]. С одной стороны, поврежденные митохондрии способны запускать врожденный иммунный ответ посредством

высвобождения специфического набора биологических молекул – так называемых «молекулярных паттернов, связанных с повреждением митохондрий» (mitochondrial damage-associated molecular patterns, mtDAMPs) [37], которые распознаются микроглиальными иммунными рецепторами и способствуют прогрессированию нейровоспаления. С другой стороны, воспалительные молекулы, выделяемые глиальными клетками, могут влиять на функционирование митохондрий [38].

Многочисленные исследования показали, что митохондриальный биоэнергетический дефицит предшествует клиническому началу БА [39–40]. Ранее было обнаружено, что пептид Аβ может транспортироваться в митохондрии, которые очень чувствительны к его токсическим эффектам; его накопление в митохондриальном матриксе приводит к сбоям в работе этих органелл [41–42]. В свою очередь, увеличение продукции АФК поврежденными митохондриями вызывает увеличение производства Аβ [43–44]. Можно предположить, что между агрегацией Аβ и дисфункцией митохондрий существует двунаправленная связь, которая приводит к формированию порочного круга, вносящего значительный вклад в прогрессирование заболевания.

В 2004 году Swerdlow с коллегами предложили для позднего БА «гипотезу митохондриального каскада», в соответствии с которой сбой функционирования митохондрий – одно из ранних и основных событий патогенеза, запускающих процесс нейродегенерации [45–46]. Согласно этой гипотезе, наследственные генетические факторы определяют исходный уровень функционирования митохондрий человека, а также, совместно с факторами окружающей среды, скорость изменения функций митохондрий с течением времени; сочетание исходного уровня и скорости изменения функций митохондрий в совокупности влияют на хронологию развития БА. Более подробно вопросы о «первичности» или «вторичности» митохондриального поражения, а также стрессиндуцированные механизмы повреждения митохондрий при БА обсуждены в [47].

Формирование описанных механизмов дисфункции митохондрий может быть связано с вариативностью ДНК, как ядерной, так и митохондриальной. Далее мы подробно обсудим данные, накопленные к настоящему времени, о возможной роли вариативности мтДНК в развитии БА.

III. СТРУКТУРА И СВОЙСТВА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Митохондриальный геном человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу ДНК длиной 16569 пар оснований (п.о.) [48]. Согласно этим данным, мтДНК содержит 37 генов (Рис. 1). Митохондриальный геном принципиально отличается от ядерного генома высокой степенью компактизации, отсутствием интронов и больших промежутков между генами. Единственный протяженный некодирующий участок в мтДНК человека длиной в 1122 пар оснований (п.о.) располагается в «контрольном регионе» (Рис. 1). Он содержит точку инициации репликации и промоторы транскрипции полицистронных РНК, соответствующих тяжелой цепи, обогащенной остатками гуанина, и комплементарной ей легкой цепи мтДНК [49].

Тринадцать генов митохондриального генома человека кодируют белки, являющиеся необходимыми компонентами электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий: 7 из 46 субъединиц комплекса I, 1 из 11 субъединиц комплекса III, 3 ключевые каталитические субъединицы из 13 субъединиц комплекса IV, а также 2 из 16 субъединиц АТФ-синтазы, которую иногда называют комплексом V. Помимо белок-кодирующих генов, в мтДНК присутствуют гены 22 особых митохондриальных тРНК и двух особых мито-

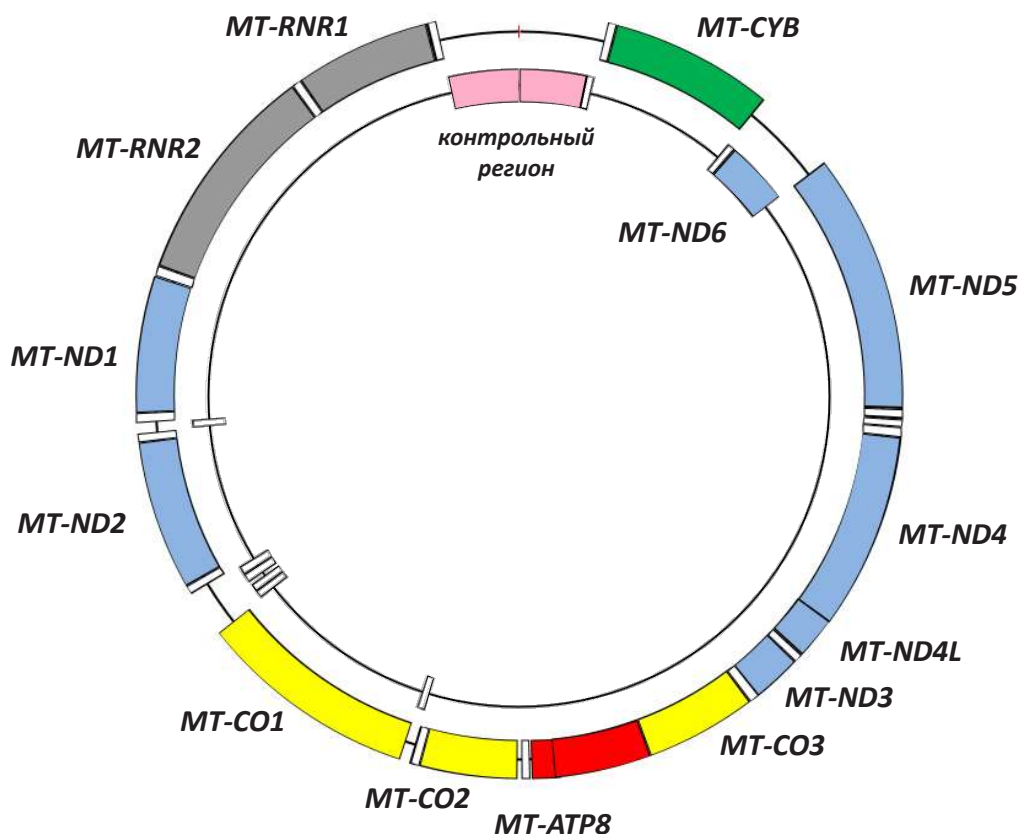


Рис. 1. Структура митохондриального генома человека.

Кольцевой двухцепочечной митохондриальный геном размером 16569 п.о. содержит 37 генов. 13 из них кодируют белковые субъединицы ферментных комплексов электрон-транспортной цепи: комплекса I (показаны голубым), комплекса III (зеленым), комплекса IV (желтым) и АТФ-синтазы (красным). Кроме белок-кодирующих генов, в мтДНК присутствуют два гена, кодирующие митохондриальные рРНК (показаны серым цветом), и 22 гена митохондриальных тРНК (показаны белыми вставками). Розовым цветом обозначен «контрольный регион», содержащий точку инициации репликации и промоторы транскрипции обеих цепей мтДНК.

хондриальных рРНК (по одному гену для 12S и 16S рРНК), необходимых для процесса трансляции внутри митохондрий. Большая часть генов кодируется тяжелой цепью мтДНК; в легкой цепи содержится только один структурный ген – *MT-ND6*, кодирующий субъединицу комплекса I, и восемь генов тРНК (Рисунок 1). Абсолютное большинство белков, функционирующих в митохондриях, кодируется ядерным геномом: согласно базе данных MitoCarta 3.0 [50], 1136 ядерных генов кодируют белки, для которых в литературе строго доказана митохондриальная локализация. Однако среди комплексов ЭТЦ только субъединицы комплекса II полностью кодируются в ядре, а для правильного функционирования остальных комплексов необходимы белковые продукты митохондриальных генов [48].

Помимо общепринятой аннотации митохондриального генома [48], в литературе присутствует множество сообщений об альтернативных малых открытых рамках считывания (open reading frames, ORF), расположенных внутри генов мтДНК и способных кодировать небольшие (размером 20–100 аминокислот) белки, которые называют микропротеинами (или микропептидами). В ходе *in silico* анализа последовательности мтДНК определено более 200 кандидатных малых ORF, потенциально способных кодировать микропротеины, но анализ баз данных масс-спектрометрии для большинства из них не обнаруживает характерных белковых фрагментов [51]. Свойства известных к 2020 г. митохондриальных микропротеинов описаны в обзоре [52]. Однако, далеко не все сообщения о микропротеинах, закодированных в ORF, подтверждаются в независимых исследованиях. В связи с этим, положения альтернативных митохондриальных ORF в структуре генома не показаны на Рисунке. 1.

Результаты секвенирования мтДНК различных популяций человека свидетельствуют о том, что скорость накопления наследуемых мутаций и возникновения новых мутаций в митохондриальном геноме в несколько раз выше, чем в ядерном. Происходить это может по нескольким причинам, таким как непосредственная близость к мтДНК большого количества свободных радикалов – побочных продуктов работы ЭТЦ, отсутствие гистонов и сравнительно низкая эффективность систем репарации ДНК внутри митохондрий [53].

Большое число копий мтДНК в одной клетке и высокая скорость их мутаций в совокупности приводят к феномену гетероплазмии – присутствию в составе одной клетки более чем одного варианта мтДНК. Методом глубокого секвенирования показано, что хотя бы небольшой уровень гетероплазмии есть у любого индивида [54]. Часть гетероплазмических вариантов возникает в соматических клетках в результате мутаций *de novo*, которые с возрастом накапливаются [55].

За исключением отдельных редких случаев, наследование митохондриального генома у человека происходит по материнской линии. Такой характер наследования и отсутствие рекомбинации митохондриального генома позволили, сопоставляя последовательности мтДНК у представителей различных этносов из различных географических регионов земного шара, построить филогенетическое дерево мтДНК и восстановить последовательность мтДНК женщины, митохондриальный геном которой стал предковым для всего современного человечества [56]. Генетические варианты в мтДНК человека (женщины или мужчины), отличающие его от митохондриального генома универсального предка, очевидным образом были унаследованы от его более близких предков по материнской линии. Совокупность таких генетических вариантов определяет митохондриальный гаплотип индивида. Группы сходных гаплотипов, присутствующих у людей, которые произошли от общего предка по материнской линии и унаследовали от него определенную замену в определенном участке ДНК, принято объединять в гаплогруппы [57] (Рис. 2). Частоты гаплогрупп сильно варьируют в разных географических регионах и у отдельных этносов. Среди населения Европы наиболее распространены (с частотой >10%) гаплогруппы H, T и U; чуть реже, с частотой 5–10%, встречаются гаплогруппы J, K и W [58–59].

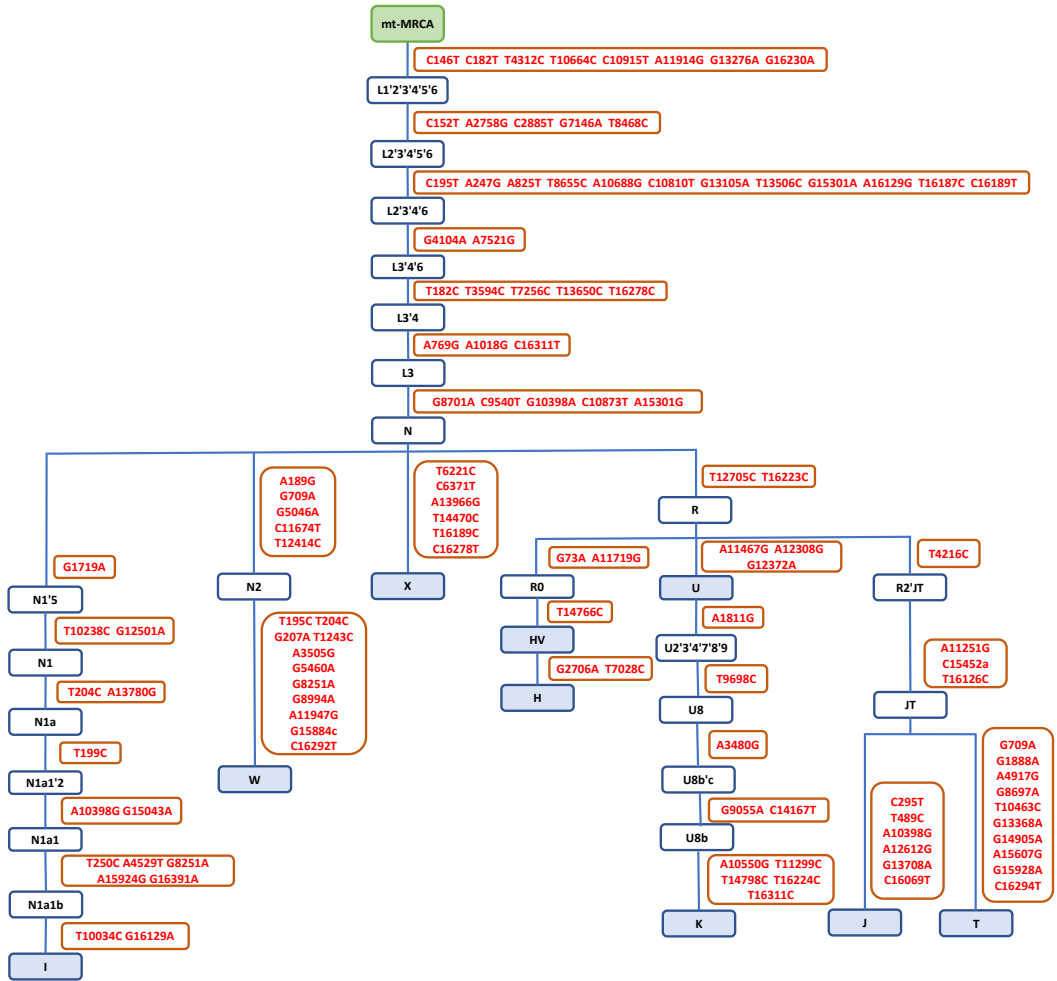


Рис. 2. Филогенетическое дерево, описывающее происхождение наиболее распространенных в Европе гаплогрупп мтДНК от ближайшего общего предка (most recent common ancestor, mt-MRCA).

Дерево построено на основе данных из базы <http://www.phylotree.org> [57]. Черным цветом текста на голубом фоне обозначены наиболее распространенные в Европе гаплогруппы мтДНК, на белом фоне – предковые гаплогруппы, на зеленом фоне – mt-MRCA. Красным цветом текста обозначены варианты, отличающие данную гаплогруппу от предшествующей предковой.

IV. СВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Как описано в разделе II, при БА нарушается правильное функционирование митохондрий. Одной из причин таких нарушений (или скорости их накопления) могут быть мутации мтДНК, соматические или унаследованные [60–61]. Данные о том, что у пациентов с БА матери страдают заболеванием чаще, чем отцы [62], что эндотипы БА более выражены у взрослых детей, если БА страдают их матери, а не отцы [63–65], и что нарушения в функционировании митохондрий не ограничиваются поврежденной тканью мозга [66–67], согласуются с представлением о возможном влиянии вариабельности мтДНК на риск развития БА.

В нашем обзоре мы описываем публикации, в которых представлены наиболее значимые результаты, свидетельствующие об ассоциации вариантов мтДНК с БА (или с его отдельными клиническими признаками). Хотя многие опубликованные исследования различались дизайном и подходом к анализу данных, мы не останавливаемся на методических аспектах. В качестве вариантов мтДНК в большинстве работ рассматривали не отдельные полиморфизмы, а гаплогруппы митохондриального генома. Иногда объектом исследований выступали также субгаплогруппы и/или кластеры, включающие несколько гаплогрупп. Данные об ассоциации наиболее распространенных кластеров, гаплогрупп и субгаплогрупп митохондриального генома с развитием БА суммированы в таблице 1 (см. на развороте).

Авторы работ, перечисленных в таблице 1 (см. на развороте), исследовали различные наборы гаплогрупп, как правило, наиболее распространенных в исследуемом этносе. Для каждой из гаплогрупп с частотой более 1% в Европе – H, J, K, U, I, T V, W и X – есть как минимум одно сообщение об ассоциации (позитивной либо негативной) с БА или ее клиническими особенностями (либо самостоятельно, либо в составе кластера). Помимо этого, есть данные, полученные в Китае и Японии, о связи с заболеванием субгаплогрупп в составе гаплогрупп B и G, широко распространенных в Азии, а также африканской гаплогруппы L1 среди афроамериканцев. Во многих исследованиях испытуемые были разбиты на подгруппы в зависимости от носительства аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* – основного генетического (ядерного) фактора риска БА.

Как видно из таблицы 1, впервые данные о связи с БА гаплогруппы H, наиболее распространенной в Европе, были получены для иранской популяции на относительно небольшой выборке, включавшей менее 200 человек [80]. В работе [79], выполненной на выборке жителей Польши с поздним БА, была показана ассоциация с заболеванием кластера HV независимо от статуса *APOE4*. Эти же авторы продолжили исследование на расширенных выборках, включив данные о полиморфизме других ядерных генов, важных для биогенеза и функционирования митохондрий (*PGC-1 α* и *TFAM*), а также проведя секвенирование контрольного региона мтДНК, что позволило дополнительно разбить гаплогруппы на подгруппы [74]. Полученные результаты подтвердили значимую ассоциацию и кластера HV, и гаплогруппы H с БА. Помимо этого, установлен факт влияния митоядерных взаимодействий на риск развития заболевания: показано эпистатическое (синергическое) взаимодействие между субгаплогруппой H5 и *APOE4+*. Субгаплогруппа H5 была также ассоциирована с БА в выборке, включавшей суммарно более 1500 человек из северной Италии [75]. Интересно, что другие субгаплогруппы в составе этой гаплогруппы – H6A1A и H6A1B, по данным [73], обладали протективным эффектом у американцев. Последнее исследование выполнялось методом секвени-

рования всего митохондриального генома у 1007 человек из крупного проспективного исследования Cache County Study on Memory in Aging, все участники проживали в северной Юте (США). Необходимо отметить, что митохондриальная гаплогруппа H рассматривалась в качестве возможного фактора риска БА по меньшей мере еще в 2-х исследованиях, но значимой ассоциации показано не было [69, 81].

Для кластера UK наблюдали ассоциацию с БА в выборке индивидов американского происхождения, участников проекта Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), для которых путем сопоставления генетических маркеров с данными, опубликованными в фазе 2 проекта HarMap, было показано северо-европейское или западно-европейское происхождение [77]. Отдельно гаплогруппа U была значимым фактором риска БА в популяции Ирана [80]. Кроме того, есть данные о пол-специфическом характере влияния гаплогруппы U на вероятность развития БА: в исследовании [81], включающем более 1000 индивидов американского происхождения, гаплогруппа U была ассоциирована с повышенным риском БА у мужчин и пониженным – у женщин, независимо от носительства аллелей гена *APOE*.

Гаплогруппа K, по-видимому, обладает протективным эффектом в отношении БА (Таблица 1). В выборке польского происхождения показано, что она оказывает нейтрализующее влияние на высокий риск, связанный со статусом *APOE4+* [74]. Помимо этого, частота гаплогруппы K была значимо ниже среди пациентов с БА, чем среди здоровых индивидов американского происхождения [69]. Результат оставался значимым после поправки на статус *APOE4*, пол и возраст.

Для гаплогрупп T и L1 есть по одному сообщению о возможной связи с БА [71–72]. Оба исследования проведены на выборках, собранных в рамках Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC Study), проспективного когортного исследования, участниками которого стали пожилые жители Мемфиса, штат Теннесси или Питтсбурга, штат Пенсильвания, в возрасте 70–79 лет на момент включения. В исследование [72] включены американцы европейского происхождения, а в [71] – негроиды. Все участники исследования не имели признаков когнитивных нарушений на момент включения, но в течение 10–12 лет наблюдения у части из них развилась деменция. Носительство гаплогрупп T и L1 оказалось значимым фактором риска развития деменции у людей европейского и африканского происхождения, соответственно.

В работе [69], выполненной R. Swerdlow, автором «гипотезы митохондриального каскада» при позднем БА, и его коллегами, проведен анализ ассоциации митохондриальных гаплогрупп с БА среди пациентов из 2-х независимых когорт: пациентов из University of Kansas Alzheimer's Disease Center (KUADC) и участников ADNI. Частота гаплогруппы J была значимо выше среди пациентов с БА в выборке KUADC и при объединении двух выборок, однако ассоциация не выдерживала поправку на множественное сравнение. В выборке ADNI ассоциация J с БА была незначима. Авторы исследования [68] (2021 г) на другом наборе пациентов из когорты ADNI, где в группу больных БА не включались больные с умеренными когнитивными нарушениями, не только подтвердили значимую ассоциацию гаплогруппы J с БА, но и показали существование гетерогенности в уровне риска в субгаплогруппах J. Носительство различных однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) в мтДНК, не определяющих гаплогруппу J, могло увеличивать или уменьшать риск, связанный с носительством маркеров J [68].

Для кластера IWX есть сообщения о связи с отдельными фенотипами БА. В исследовании [76], проведенном на выборке пациентов финского происхождения с ранним

Таблица 1. Данные ассоциативных исследований гаплогрупп H, J, K, U, I, T, V, W, X и L1 как таковых или в составе кластеров (HV, IWX, JT, UK) и субгаплогрупп (H6A1A, H6A1B, B5, G2a, B4c1, N9b1) митохондриального генома с болезнью Альцгеймера

Этническая или территориальная принадлежность испытуемых, название проекта	Кластер, гаплогруппа или субгаплогруппа мтДНК	Больные БА / конт-роли, число индивидов	Значение p [ОШ (95%/ДИ)]	[Ссылка] год
I	2	3	4	5
Американцы, участники ADN1	J	48/281	0.013 [3.00 (1.72–5.26)]	[68] 2021
Американцы, участники KUADC	J	146/265	0.007 [2.40]	
Американцы, участники ADN1	J	244/242	H3	[69] 2020
Участники KUADC и ADN1 (объединенная выборка)	J K*	390/507	0.006 [1.87] 0.010 [0.49]	
Жители юго-запада Китая (исходная выборка)	B5	341/435	0.03 [2.07 (1.09–3.95)]	
Жители восточного Китая (репликационная выборка)	B5	371/470	H3	[70] 2015
Жители Китая (объединенная выборка)	B5	712/905	0.02 [1.74 (1.10–2.76)]	
Американцы, негроиды, участники Health ABC Study	L1	187/902**	0.009 [1.78 (1.15–2.76)]	[71] 2014
Американцы, европеоиды, участники Health ABC Study	T	273/1358**	0.0008 [1.86 (1.23–2.82)]	[72] 2012
Американцы, жители северной Юты, участники The Cache County Study on Memory in Aging	H6A1A* H6A1B* HV	1007 участников	0.017	[73] 2012
Восточные европейцы из Польши	H	422/318	0.022 [1.41 (1.05–1.88)]	
	K*		0.048 [1.34 (1.01–1.80)]	[74] 2011
	H5	422/318#	0.014 [0.18 (0.04–0.70)] 0.009	
Северные итальянцы	H5	936/776	0.0019 [1.85 (1.04–3.23)]	[75] 2010

Окончание табл. 1 см. на сл. стр.

Окончание табл.

1	2	3	4	5
Финны	IWX	128/99 [*]	H3	[76] 2010
	IWX	66/99 ^{**}	0.028 [2.69 (1.09–6.65)]	
Американцы, участники ADN1 североамериканского и западноевропейского происхождения	UK	170/188	< 0.045 [1.92 (1.13–3.26)]	[77] 2010
	G2a B4c1 N9b1	96/96/96/96/96 [§]	ассоциация с БА показана без использования стандартных методов статистики	[78] 2009
Японцы	HV	222/252	0.032 [1.59 (1.04–2.44)]	[79] 2009
Восточные европейцы, жители Польши	H	30/100	0.016	[80] 2007
	U	345/148	0.04 [2.30 (1.03–5.11)]	[81] 2004
Иранцы	U*	644/180	0.007 [0.44 (0.24–0.80)]	

H3 – незначимо ($p > 0.05$)

Значения отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) представлены при наличии в цитируемой публикации.

Названия проектов при когортных исследованиях БА:

ADNI – Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative

KUADC – University of Kansas Alzheimer’s Disease Center

Health ABC Study – Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study.

* Вариант, проявляющий протективный эффект.

** У всех участников исследования деменция исходно отсутствовала, в группе больных она развивалась за 10–12 лет наблюдения.

[§] В работе приведены значения ОШ (95% ДИ) = 0.33 (0.19–0.58) при сравнении контрольной группы против группы больных БА.

[#] Показано синергическое эпистатическое взаимодействие между H5 и APOE4+; носительство гаплогруппы К было ассоциировано со сниженным риском БА у носителей APOE4+.

^{*} Группа включала больных БА с ранним началом.

^{**} Группа включала больных БА с ранним началом и дегенерацией лобно-височных долей.

[§] Оригинальный метод анализа (см. текст); выборка включала 96 пациентов с БА, 96 долгожителей, 96 пациентов с болезнью Паркинсона, 96 пациентов с диабетом 2-го типа, 96 здоровых молодых мужчин без ожирения.

началом БА, суммарная частота носительства гаплогрупп кластера IWX была в 2.3 раза выше среди пациентов, у которых развилась лобно-височная дегенерация, чем среди индивидов контрольной группы.

Авторы [70] провели двухэтапное исследование в формате «случай–контроль» в китайской популяции. Исходная выборка состояла из индивидов, проживающих на юго-западе Китая. Субгаплогруппа B5 в этой выборке оказалась значимо ассоциированной с БА. В репликационной выборке, включавшей индивидов, проживавших в восточном Китае, частота B5 тоже была выше среди пациентов с БА, однако отличия не были статистически значимыми. В то же время в объединенной выборке ассоциация субгаплогруппы B5 с риском БА становилась значимой.

В единственном исследовании, выполненном в японской популяции [78], автор использовал алгоритм классификации, называемый сетью радиальных базисных функций (the radial basis function network, RBF), с привлечением 96 пациентов с БА и четырех групп индивидов без БА (каждая по 96 человек): пациентов с болезнью Паркинсона, пациентов с диабетом 2-го типа, долгожителей и здоровых молодых мужчин без ожирения. Показана ассоциация БА, в отличие от других исследованных фенотипов, с субгаплогруппами G2a, B4c1 и N9b1.

В целом, данные таблицы 1 свидетельствуют о вовлечении в развитие БА многих гаплогрупп, включая все гаплогруппы, распространенные в европейской популяции с частотой более 5%, однако во многих случаях эти данные противоречивы. Мы приняли попытку использовать при анализе данных более строгие критерии, а именно: 1) рассматривать ассоциацию гаплогрупп только с риском БА с поздним началом (исключить I, W, X, T, L1); 2) исключить из рассмотрения гаплогруппы, для которых ассоциация показана только в составе кластера (I, W, X, V); 3) исключить из рассмотрения гаплогруппы, для которых получены противоречивые результаты в исходной и валидационной группе в рамках одного исследования (J, B5) и 4) исключить из рассмотрения публикации, в которых использовались нетрадиционные для этой области способы статистической обработки данных (G2a, B4c1, N9b1). На основании этого анализа можно заключить, что наибольшее количество доказательств о связи с БА получено для гаплогрупп H, U и K. Все выявленные ассоциации характеризовались сходным отношением шансов (ОШ), не превышающим 3. Среди отдельных гаплогрупп наибольшим значением ОШ характеризовалась ассоциация с БА гаплогруппы U у мужчин [81].

На данный момент мы можем только предполагать, каков молекулярный механизм, определяющий влияние носительства тех или иных гаплогрупп мтДНК на риск развития БА. В исследованиях с использованием цибридов – клеток, имеющих идентичный ядерный геном, но разные митохондрии, установлено, что носительство разных гаплогрупп приводит к значимым изменениям в функционировании митохондрий в клетках. Например, цибриды с гаплогруппой U в сравнении с цибридами с гаплогруппой H содержали меньшее количество мтДНК и характеризовались снижением экспрессии митохондриальных рРНК, синтеза митохондриальных белков и активности комплекса IV ЭТЦ [82]. В другом исследовании [83] показано, что глобальный уровень метилирования ядерной ДНК в цибридах, содержащих мтДНК с гаплогруппой J, выше, чем в других цибридах, тогда как концентрация АТФ и продукция свободных радикалов, напротив, снижена.

Многие варианты в мтДНК, определяющие гаплогруппы, представляют собой либо синонимичные замены, либо несинонимичные замены в неконсервативных позициях белков дыхательной цепи. По-видимому, влияние носительства гаплогрупп не связано

с изменением структуры кодируемых белков, а затрагивает регуляцию в митохондриях каких-либо процессов реализации генетической информации: репликации, транскрипции или трансляции. Так, например, носительство варианта $m.295^*T$ в контрольном регионе мтДНК, характерное для гаплогруппы J, влияет на связывание митохондриального фактора транскрипции A (TFAM) [84]. Можно также предположить, что синонимичные замены в белок-кодирующих генах мтДНК могут изменять эффективность связывания соответствующих транскриптов с митохондриальными микроРНК [85].

Поиск индивидуальных полиморфных вариантов мтДНК (SNP), ассоциированных с БА, проводили в относительно немногочисленных исследованиях, суммированных в Таблице 2 и описанных ниже. Часто анализировали те SNP, сочетания которых определяют гаплогруппы.

В работе Zhang и соавт. [87] на основании данных полноэкзомного секвенирования ДНК 10831 участников Проекта секвенирования болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Sequencing Project, ADSP) были идентифицированы варианты мтДНК и проведен анализ их ассоциации с БА. У европеоидов из этой выборки с заболеванием оказалась ассоциирована редкая синонимичная замена ($rs28709356$, $C10733T$, $Asp88Asp$) в гене *MT-ND4L*. В общей выборке и в выборке латиноамериканцев обнаружили ассоциацию с БА редкого варианта $m.14318^*C$ ($rs28357675$) в составе гена *MT-ND6*, а редкий вариант $m.15301^*A$ ($rs193302991$) в составе гена *MT-CYB* был ассоциирован с БА как в выборках европеоидов и латиноамериканцев, так и в общей выборке (см. таблицу 2). В работе также анализировали суммарную нагрузку патогенных вариантов в митохондриальных генах; показана ассоциация с БА вариабельности *MT-ND4L* у европеоидов ($p = 9.36 \times 10^{-5}$) и в общей выборке ($p = 6.71 \times 10^{-5}$), а вариабельности *MT-ND5* – только в общей выборке ($p = 3.3 \times 10^{-3}$).

В проспективном популяционном исследовании Health ABC Study, проведенном на афроамериканцах [71] и американцах европеоидного происхождения [72], кроме анализа вклада гаплогрупп митохондриального генома (см. таблицу 1), оценивали влияние отдельных вариантов мтДНК на риск развития деменции, а также на клинически значимые показатели когнитивных функций. У афроамериканцев вариант $m.5046^*A$ в гене *MT-ND2* оказался связан со значительно более высоким уровнем патогенного варианта бета-амилоида – пептида A β 42. У американцев европейского происхождения выявлены два SNP, ассоциированных с когнитивными нарушениями: вариант $m.14178^*C$ в гене *MT-ND6* был связан со значительным снижением показателя в модифицированном мини-психическом тесте (Modified Mini-Mental State, 3MS), а вариант $m.15244^*G$ в гене *MT-CYB* – со значительным снижением показателя в тесте на замену цифр (Digit Symbol Substitution Test, DSST).

Авторы работы [77], выполненной на индивидах европейского происхождения из когорты проекта ADNI, сообщили об ассоциации с БА пяти вариантов мтДНК ($m.11467^*G$, $m.12308^*G$, $m.12372^*A$, $m.9698^*T$ и $m.16270^*T$). Все они характерны для кластера UK. Позднее в работе [86], проведенной на выборке из той же когорты, методом MiWAS (адаптированная для мтДНК версия GWAS), была подтверждена ассоциация с БА трех из этих вариантов ($m.11467^*G$, $m.12308^*G$ и $m.12372A$), характерных для гаплогруппы U. Затем ассоциацию $m.12372^*A$ ($rs2853499$) с БА валидировали на выборках из трех дополнительных когорт: ROSMAP (Religious Orders Study и Memory and Aging Project), LOAD (Late-Onset Alzheimer's Disease) и ADC (NIA Alzheimer Disease Centers). Как видно из таблицы 2, этот БА-ассоциированный SNP, расположенный в области гена

Таблица 2. Выявленные ассоциации носительства полиморфных вариантов митохондриального генома с болезнью Альцгеймера.

Этническая или территориальная принадлежность испытуемых, название проекта	Ген мтДНК	Продукт гена	Аллель риска (rs ID)	Больные БА / контроли, число индивидов	Значение p [ОШ (95% ДИ)]	[Ссылка] год		
1	2	3	4	5	6	7		
Американцы, участники ADNI	<i>MT-ND5</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 5 (Комплекс I ЭТЦ)	m.12372*A (rs2853499)	480/321	0.022 [1.56 (1.06-2.30)]	[86] 2023		
	ORF <i>SHMOOSE</i> (Small Human Mitochondrial ORF Over SErine tRNA)	микропротеин SHMOOSE						
	<i>MT-TL2</i>	Лейциновая тРНК					m.12308*G (rs2853498)	0.022 [1.56 (1.06-2.30)]
	<i>MT-ND4</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 4 (Комплекс I ЭТЦ)					m.11467*G (rs2853493)	0.041 [1.51 (1.02-2.23)]
Участники ADSP:								
– общая группа	<i>MT-ND4L</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 4L (Комплекс I ЭТЦ)	m.10733*Г (rs28709356)	5737/5094	H3	[87] 2022		
– европеоиды				5519/4917	7.3×10^{-5}			
–латино-американцы				218/177	H3			
– общая группа	<i>MT-ND6</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 6 (Комплекс I ЭТЦ)	m.14318*С (rs28357675)	5737/5094	5.25×10^{-4}	[87] 2022		
– европеоиды				5519/4917	H3			
–латино-американцы				218/177	2.50×10^{-3}			
– общая группа	<i>MT-CYB</i>	Цитохром В (Комплекс III ЭТЦ)	m.15301*А (rs193302991)	5737/5094	5.14×10^{-4}	[87] 2022		
– европеоиды				5519/4917	0.02			
–латино-американцы				218/177	7.86×10^{-3}			
Американцы, негроиды, участники Health ABC Study	<i>MT-ND2</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 2 (Комплекс I ЭТЦ)	m.5046*А (rs878927053)	187/902	0.0012 [*]	[71] 2014		
Американцы, европеоиды, участники Health ABC Study	<i>MT-ND6</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 6 (Комплекс I ЭТЦ)	m.14178*С (rs2835767)	273/1358	0.00012 ^{**}	[72] 2012		
	<i>MT-CYB</i>	Цитохром В (Комплекс III ЭТЦ)	m.15244*Г (rs28357369)		0.00019 [#]			
Жители провинции Астурия (северная Испания)	<i>MT-CO1</i>	Цитохромоксидаза субъединица I (Complex IV ЭТЦ)	m.7028*С (rs2015062)	500/500	0.001 [1.52 (1.18–1.95)]	[88] 2011		

Окончание табл. 2 см. на сл. стр.

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Американцы, участники ADNI североамериканского и западноевропейского происхождения	<i>MT-ND4</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 4 (Комплекс I ЭТЦ)	m.11467*G (rs2853493)	170/188	0.003 [2.22 (1.30–3.78)]	[77] 2010
	<i>MT-TL2</i>	Лейциновая тРНК	m.12308*G (rs2853498)		0.006 [2.03 (1.23–3.34)]	
	<i>MT-ND5</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 5 (Комплекс I ЭТЦ)	m.12372*A (rs2853499)		0.006 [1.99 (1.21–3.27)]	
	<i>MT-CO3</i>	Цитохромоксидаза субъединица 3 (Комплекс IV ЭТЦ)	m.9698*T (rs9743)		0.022 [2.26 (1.16–4.41)]	
	–	Некодирующий район	m.16270*T (rs2857290)		0.048 [2.52 (1.00–6.36)]	
Американцы, европеоиды (мужчины)	<i>MT-ND3</i>	NADH-дегидрогеназа, субъединица 3 (Комплекс I ЭТЦ)	m.10398*A (rs2853826)	345/148	0.02 [1.74 (1.08–2.82)]	[81] 2004
Американцы, европеоиды (женщины)	<i>MT-CO1</i>	Цитохромоксидаза субъединица 3 (Комплекс IV ЭТЦ)	m.7028*T ^{&} (rs2015062)	644/180	0.05 [0.56 (0.35–0.90)]	
	<i>MT-TL2</i>	Лейциновая тРНК	m.12308*G ^{&} (rs2853498)		0.02 [0.56 (0.35–0.09)]	

НЗ – незначимо (p>0.05)

Значения отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) представлены при наличии в цитируемой публикации.

Названия проектов при когортных исследованиях БА:

ADNI – Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative

ADSP – Alzheimer’s Disease Sequencing Project.

Health ABC Study – Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study.

& – ассоциация с уровнем пептида Аβ42.

&& – ассоциация со снижением показателя по модифицированной краткой шкале оценки психического статуса (Modified Mini-Mental State Examination, 3MS).

– ассоциация со сниженным результатом в тесте на замену цифр (Digit Symbol Substitution Test, DSST).

§ – Вариант, проявляющий протективный эффект.

MT-ND5, кодирующего субъединицу 5 NADH-дегидрогеназы, локализуется еще и в митохондриальной малой открытой рамке считывания SHMOOSE (Small Human Mitochondrial ORF Over SErine tRNA), кодирующей пептид SHMOOSE, и определяет замену аспарагиновой кислоты на аспарагин в положении 47 пептида (D47N) [86].

В работе [88] обнаружили у жителей провинции Астурия (северная Испания) ассоциацию с БА варианта m.7028*С в гене *MT-CO1*, кодирующем цитохром-С-оксидазу I.

Анализ отдельных SNP, проведенный в работе [81], показал возрастание риска БА у мужчин, носителей варианта m.10398*А гена *MT-ND3*, и протективный эффект вариантов m.7028*Т гена *MT-CO1* и m.12308*G гена *MT-TL2* у женщин. Все три варианта характерны для гаплогруппы U и демонстрируют эффекты, специфичные для пола, которые согласуются с анализом гаплогрупп (см. таблицу 1).

Как видно из представленных в таблице 2 данных, большинство митохондриальных генов, варибельность которых ассоциирована с БА, кодируют компоненты ЭТЦ, принимающие участие в метаболических процессах и окислительном фосфорилировании; в первую очередь это субъединицы комплекса I (НАДН-дегидрогеназа), кодируемые генами *MT-ND2* [71], *MT-ND3* [81], *MT-ND4* [77,86], *MT-ND4L* [87], *MT-ND5* [86, 77] и *MT-ND6* [72, 87]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что нарушения сборки субъединиц комплекса I и их активности играют важную роль в патогенезе БА [89–90]. Также обнаружена вовлеченность генов, кодирующих субъединицы комплекса III (*MT-CYB* [72]), комплекса IV (*MT-CO1* [81, 88] и *MT-CO3* [77]), в развитие БА.

В трех исследованиях, представленных в таблице 2, показана ассоциация с БА SNP m.12308*G в гене *MT-TL2*, кодирующем лейциновую тРНК [77, 81, 86]. По всей вероятности, эта замена приводит к нарушению синтеза лейцин-содержащих митохондриальных белков.

Кроме того, в таблице 2 представлены данные об ассоциации с БА SNP, локализованного в митохондриальной альтернативной ORF, кодирующей пептид SHMOOSE [86]. В этой работе показано также, что микропротеин SHMOOSE выполняет разнообразные функции при БА. На различных моделях наблюдали, что он модулирует экспрессию ряда митохондриальных генов, связывает белок внутренней митохондриальной мембраны митофинлин и увеличивает потребление кислорода митохондриями. Кроме того, обнаружено, что уровень SHMOOSE в спинномозговой жидкости (СМЖ) коррелирует с возрастом человека и с уровнем в СМЖ тау-белка, связанного с развитием БА, а также с объемом белого вещества мозга. Авторы исследования провели также серию функциональных экспериментов и показали, что интрацеребровентрикулярное введение SHMOOSE крысам приводило к изменению транскрипционного профиля ткани мозга. В целом, авторы обширного исследования [86], первым этапом которого стало выявление ассоциации БА с rs2853499 в области митохондриальной sORF, делают вывод о присутствии в митохондриях кодируемого мтДНК микропротеина SHMOOSE, выполняющего разнообразные функции при БА. Эта работа показывает перспективность функциональных исследований, опирающихся на результаты генотипирования мтДНК.

В то же время, как видно из приведенных в таблицах 1 и 2 данных, результаты исследований, полученные в разных популяциях, зачастую не согласуются друг с другом. Несколько попыток валидировать результаты на независимых выборках в рамках одного исследования оказались неудачными [69–70]. Данные об ассоциации с БА SNP в области альтернативного ORF пока получены в единственном исследовании [86]. Аналогично, в литературе есть только единичные сообщения об ассоциации с БА или ее клиническими особенностями митохондриальных гаплогрупп B5, L1, T, кластера IWX,

субгрупп G2a, B4c1, N9b1, а также всех рассмотренных полиморфизмов, кроме m.7028, m.11467, m.12308 и m.12372. Некоторые ранние работы представляют собой описание клинического случая (case report), когда у одного или нескольких пациентов с БА находили в митохондриальном геноме отличия от референсной последовательности и высказывали предположение об их связи с БА (см. обзор [91] и [61, 92–93]). Однако, в связи с мультифакториальной природой большинства случаев БА, подобные выводы нельзя делать без проведения дополнительного функционального анализа. Наконец, в нескольких работах, выполненных на достаточно крупных выборках, не было обнаружено никакой связи вариантов мтДНК с БА [94–95].

К суммированным в таблицах 1 и 2 результатам ассоциативных исследований при БА примыкают данные работы 2022 г. [96], посвященной поиску методом полногеномного анализа эпистаза (mitochondrial genome-wide epistasis) взаимодействующих вариантов митохондриального генома, связанных с развитием БА. Авторы использовали опубликованные ранее [97] данные секвенирования митохондриальных геномов индивидов из когорты проекта ADNI, в основном европеоидного происхождения, для которых собраны сведения о фенотипах, включающие содержание тау-белка и фосфорилированного тау-белка в СМЖ. Исследуемая когорта включала пациентов с БА, людей с умеренными когнитивными нарушениями и индивидов контрольной группы. Показано существование эпистатических взаимодействий между вариантами мтДНК, которые влияют на уровни тау-белка и фосфорилированного тау-белка в СМЖ у больных БА. Построенные сети участников эпистатических взаимодействий включали варианты мтДНК из всех митохондриально-кодируемых комплексов ЭТЦ, а также областей 12S рРНК и MT-DLOOP.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что нейродегенеративные процессы при БА в значительной степени зависят от нарушений в функционировании митохондрий. Накопленных знаний, свидетельствующих о роли вариативности митохондриального генома в формировании предрасположенности к БА, достаточно для того, чтобы считать участие генетической компоненты доказанным. По меньшей мере для гаплогрупп H, U и K, а также входящих в их состав полиморфизмов, в литературе неоднократно представлены доказательства ассоциации с БА с поздним началом. Однако, мы можем только предполагать, каков молекулярный механизм, лежащий в основе их ассоциации с БА.

На самых начальных стадиях находятся перспективные исследования генетических взаимодействий между вариантами мтДНК, которые могут быть вовлечены в развитие БА. К ним относятся работа [68], в которой показан кумулятивный эффект гаплогруппы J и различных SNP в мтДНК, не определяющих гаплогруппу J, и исследование [96], свидетельствующее в пользу вклада эпистатических взаимодействий между различными компонентами митохондриального генома в развитие БА. Наконец, настоятельно нуждаются в изучении практически не исследованные взаимодействия между компонентами митохондриального и ядерного геномов. В литературе представлено несколько публикаций, посвященных этому вопросу [74, 98], их подробный разбор выходит за рамки темы настоящего обзора. Пристального внимания заслуживает также проблема формирования риска развития БА в разных этнических группах вследствие различий в частоте носительства гаплогрупп и субгаплогрупп мтДНК, а также возможных различий во взаимодействии с вариантами ядерной ДНК и факторами окружающей среды. Все эти пока не решенные вопросы ждут скорейших ответов.

Данное исследование было поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И.Канта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plassman, B.L., Langa, K.M., Fisher, G.G., Heeringa, S.G., Weir, D.R., Ofstedal, M.B., Burke, J.R., Hurd, M.D., Potter, G.G., Rodgers, W.L., Steffens D.C., Willis, R.J., Wallace, R.B. (2007) Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study, *Neuroepidemiology*, **29**(1–2), 125–132.
2. Alzheimer's association report. (2021) 2021 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, **17**(3), 327–406.
3. Andrade-Guerrero, J., Santiago-Balmaseda, A., Jeronimo-Aguilar P., Vargas-Rodríguez, I., Cadena-Suárez, A.R., Sánchez-Garibay, C., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, C.F., Cardenas-Aguayo, M., Diaz-Cintra S., Pacheco-Herrero, M., Luna-Muñoz, J., Soto-Rojas, L.O. (2023) Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics, *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(4), 3754.
4. Aisen, P.S., Cummings, J., Jack, C.R.J., Morris, J.C., Sperling, R., Frölich, L., Jones, R.W., Dowsett, S.A., Matthews, B.R., Raskin, J., Scheltens, P., Dubois, B. (2017) On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum, *Alzheimer's Research & Therapy*, **9**(1), 60.
5. Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E. (2022) New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias, *Nature Genetics*, **54**, 412–436.
6. Wightman, D.P., Jansen, I.E., Savage, J.E. (2021) A genome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci for Alzheimer's disease, *Nature Genetics*, **53**, 1276–1282.
7. Raulin, A., Doss, S.V., Trottier, Z.A., Ikezu, T.C., Bu, G., Liu, C. (2022) ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies, *Molecular Neurodegeneration*, **17**(1), 72.
8. Saraiva, A.A., Borges, M.M., Madeira, M.D., Tavares, M.A., Paula-Barbosa M.M. (1985) Mitochondrial abnormalities in cortical dendrites from patients with Alzheimer's disease, *Journal of submicroscopic cytology and pathology*, **17**(3), 459–64.
9. Paula-Barbosa, M.M., Cardoso, R.M., Guimaraes, M.L., Cruz, C. (1980) Dendritic degeneration and regrowth in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease, *Journal of the Neurological Sciences*, **45**(1), 129–134.
10. Liang, W.S., Reiman, E.M., Valla, J., Dunckley, T., Beach, T.G., Grover, A., Niedzielko, T.L., Schneider, L.E., Mastroeni, D., Caselli, R. (2008) Alzheimer's Disease Is Associated with Reduced Expression of Energy Metabolism Genes in Posterior Cingulate Neurons, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 4441–4446.
11. Abyadeh, M., Gupta, V., Chitranshi, N., Gupta, V., Wu, Y., Saks, D., Wander Wall, R., Fitzhenry, M.J., Basavarajappa, D., You, Y. (2021) Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease – A Proteomics Perspective, *Expert Review of Proteomics*, **18**, 295–304.

12. Козин М.С., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. (2018) Участие митохондрий в развитии нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Биохимия*, **83(7)**, 1002–1021.
13. Lennicke, C., Cochemé, H.M. (2021) Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function, *Molecular Cell*, **81(18)**, 3691–3707.
14. Trigo, D., Avelar, C., Fernandes, M., Sá, J., da Cruz E Silva, O. (2022) Mitochondria, Energy, and Metabolism in Neuronal Health and Disease, *FEBS Letters*, **596**, 1095–1110.
15. Yao, J., Irwin, R.W., Zhao, L., Nilsen, J., Hamilton, R.T., Brinton, R.D. (2009) Mitochondrial Bioenergetic Deficit Precedes Alzheimer's Pathology in Female Mouse Model of Alzheimer's Disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 14670–14675.
16. Fong, S., Teo, E., Ng, L.F., Chen, C.-B., Lakshmanan, L.N., Tsoi, S.Y., Moore, P.K., Inoue, T., Halliwell, B., Gruber, J. (2016) Energy Crisis Precedes Global Metabolic Failure in a Novel *Caenorhabditis Elegans* Alzheimer Disease Model, *Scientific Report*, **6**, 33781.
17. Hauptmann, S., Scherping, I., Dröse, S., Brandt, U., Schulz, K.L., Jendrach, M., Leuner, K., Eckert, A., Müller, W.E. (2009) Mitochondrial Dysfunction: An Early Event in Alzheimer Pathology Accumulates with Age in AD Transgenic Mice, *Neurobiology of Aging*, **30**, 1574–1586.
18. Zhao, Y., Zhao, B. (2013) Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, 316523.
19. Reed, T.T., Pierce, W.M.Jr., Turner, D.M., Markesbery W.R., Butterfield, D.A. (2008) Proteomic identification of nitrated brain proteins in early Alzheimer's disease inferior parietal lobule, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **13(8B)**, 2019–2029.
20. Sultana, R., Poon, H.F., Cai, J., Pierce, W.M., Merchant, M., Klein, J.B., Markesbery, W.R., Butterfield, D.A. (2005) Identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain using a redox proteomics approach, *Neurobiology of Disease*, **22(1)**, 76–87.
21. Perluigi, M., Sultana, R., Cenini, G., Domenico, F.D., Memo, M., Pierce, W.M., Coccia, R., Butterfield, D.A. (2009) Redox proteomics identification of 4-hydroxynonenal-modified brain proteins in Alzheimer's disease: Role of lipid peroxidation in Alzheimer's disease pathogenesis, *Proteomics – Clinical Applications*, **3(6)**, 682–693.
22. Marcus, D.L., Thomas, C., Rodriguez, C., Simberkoff, K., Tsai J.S., Strafaci, J.A., Freedman, M.L. (1998) Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease, *Experimental Neurology*, **150(1)**, 40–44.
23. Hensley, K., Hall, N., Subramaniam, R., Cole, P., Harris, M., Aksenov, M., Aksenova, M., Gabbita, S.P., Wu, J.F., Carney, J.M., et al. (1995) Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation, *Journal of Neurochemistry*, **65(5)**, 2146–2156.
24. Markesbery, W.R., Lovel, M.A. (1998) Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease, *Neurobiology of Aging*, **19(1)**, 33–36.
25. Butterfield, D.A., Lange, M.L.B., Sultana, R. (2010) Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1801(8)**, 924–929.
26. Fang, D., Zhang, Z., Li, H., Yu, Q., Douglas, J.T., Bratasz, A., Kuppusamy, P., Yan, S.S. (2016) Increased Electron Paramagnetic Resonance Signal Correlates with Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in an Alzheimer's disease Mouse Brain, *Journal of Alzheimer's Disease*, **51(2)**, 571–580.
27. Liemburg-Apers, D.C., Willems, P.H.G.M., Koopman, W.J.H., Grefte, S. (2015) Interactions between mitochondrial reactive oxygen species and cellular glucose metabolism, *Archives of Toxicology*, **89(8)**, 1209–1226.

28. Mark, R.J., Pang, Z., Geddes, J.W., Uchida, K., Mattson, M.P. (1997) Amyloid beta-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation, *Journal of Neuroscience*, **17(3)**, 1046–1054.
29. Reed, T.T., Pierce, W.M.J., Turner, D.M., Markesbery, W.R., Butterfield, D.A. (2008) Proteomic identification of nitrated brain proteins in early Alzheimer's disease inferior parietal lobule, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **13(8B)**, 2019–2029.
30. Lin, M.Y., Cheng, X.T., Xie, Y., Cai, Q., Sheng, Z.H. (2017) Removing dysfunctional mitochondria from axons independent of mitophagy under pathophysiological conditions, *Autophagy*, **13(10)**, 1792–1794.
31. Lin, M.Y., Cheng, X.T., Tammineni, P., Xie, Y., Zhou, B., Cai, Q., Sheng, Z.H. (2017) Releasing Syntaphilin Removes Stressed Mitochondria from Axons Independent of Mitophagy under Pathophysiological Conditions, *Neuron*, **94(3)**, 595–610.
32. Wang, X., Su, B., Lee, H., Li, X., Perry, G., Smith, M.A., Zhu, X. (2009) Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease, *Journal of Neuroscience*, **29(28)**, 9090–90103.
33. Blagov, A.V., Grechko A.V., Nikiforov, N.G., Borisov, E.E., Sadykhov, N.K., Orekhov, A.N. (2022) Role of Impaired Mitochondrial Dynamics Processes in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, **23(13)**, 6954.
34. Wang, W., Zhao, F., Lu, Y., Siedlak, S.L., Fujioka, H., Feng, H., Perry, G., Zhu, X. (2023) Damaged Mitochondria Coincide with Presynaptic Vesicle Loss and Abnormalities in Alzheimer's Disease Brain, *Acta Neuropathologica Communications*, **11**, 54.
35. Leng, F., Edison, P. (2021) Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, **17**, 157–172.
36. Chakravorty, A., Jetto, C.T., Manjithaya, R. (2019) Dysfunctional Mitochondria and Mitophagy as Drivers of Alzheimer's Disease Pathogenesis, *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, 311.
37. Lin, M.M., Liu, N., Qin, Z.H., Wang, Y. (2022) Mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns amplify neuroinflammation in neurodegenerative diseases, *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 2439–2447.
38. de Oliveira, L.G., de Souza Angelo, Y., Iglesias, A.H., Peron, J.P.S. (2021) Unraveling the Link Between Mitochondrial Dynamics and Neuroinflammation, *Frontiers in Immunology*, **12**, 624919.
39. Tönnies, E., Trushina, E. (2017) Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, **57**, 1105–1121.
40. Ashleigh, T., Swerdlow, R.H., Beal, M.F. (2022) The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis, *Alzheimer's & Dementia Journal* **19**, 333–342.
41. Mamada, N., Tanokashira, D., Ishii, K., Tamaoka, A., Araki, W. (2017) Mitochondria are devoid of amyloid -protein (A)-producing secretases: Evidence for unlikely occurrence within mitochondria of A generation from amyloid precursor protein, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **486**, 321–328.
42. Nikolaeva, N.S., Yandulova, E.Y., Aleksandrova, Y.R., Starikov, A.S., Neganova, M.E. (2022) The Role of a Pathological Interaction between β -amyloid and Mitochondria in the Occurrence and Development of Alzheimer's Disease, *Acta Naturae*, **14(3)**, 19-34.
43. Tamagno, E., Guglielmotto, M., Vasciaveo, V., Tabaton, M. (2021) Oxidative Stress and Beta Amyloid in Alzheimer's Disease. Which Comes First: The Chicken or the Egg? *Antioxidants*, **10**, 1479.
44. Wojsiat, J., Zoltowska, K.M., Laskowska-Kaszub, K., Wojda, U. (2018) Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, 6435861.

45. Swerdlow, R.H., Khan, S.M. (2004) A “mitochondrial cascade hypothesis” for sporadic Alzheimer’s disease, *Medical Hypotheses*, **63(1)**, 8-20.
46. Swerdlow, R.H. (2023) The Alzheimer’s Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis: A Current Overview, *Journal of Alzheimer’s Disease*, **92(3)**, 751-768.
47. Сухоруков В.С., Муджири Н.М., Воронкова А.С., Баранич Т.И., Глинкина В.В., Иллариошкин С.Н. (2021) Митохондриальные нарушения при болезни Альцгеймера, *Биохимия*, **86(6)**, 816–830.
48. Anderson, S., Bankier, A.T., Barrell, B.G., de Bruijn, M.H., Coulson, A.R., Drouin, J., Eperon, I.C., Nierlich, D.P., Roe, B.A., Sanger, F., Schreier, P.H., Smith, A.J., Staden, R., Young I.G. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome, *Nature*, **290(5806)**, 457–465.
49. Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. (2010) Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека, *Молекулярная биология*, **44(5)**, 755–772.
50. Rath, S., Sharma, R., Gupta, R., Ast, T., Chan, C., Durham, T.J., Goodman, R.P., Grabarek, Z., Haas, M.E., Hung, W.H.W., Joshi, P.R., Jourdain, A.A., Kim, S.H., Kotrys, A.V., Lam, S.S., McCoy, J.G., Meisel, J.D., Miranda M., Panda, A., Patgiri, A., Rogers, R., Sadre, S., Shah, H., Skinner, O.S., To T., Walker, M.A., Wang, H., Ward, P.S., Wengrod, J., Yuan, C., Calvo, S.E., Mootha, V.K. (2021) MitoCarta3.0: an updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations, *Nucleic Acids Research*, **49(D1)**, D1541–D1547.
51. Kienzle, L., Bettinazzi, S., Choquette, T., Brunet, M., Khorami, H.H., Jacques, J., Moreau, M., Roucou, X., Landry, C.R., Angers, A., Breton, S. (2023) A small protein coded within the mitochondrial canonical gene nd4 regulates mitochondrial bioenergetics, *BMC Biology*, **21(1)**, 111.
52. Miller, B., Kim, S.J., Kumagai, H., Mehta, H.H., Xiang, W., Liu, J. et al. (2020) Peptides derived from small mitochondrial open reading frames: Genomic, biological, and therapeutic implications, *Experimental Cell Research*, **2020**, 112056.
53. Pinto, M., Moraes, C.T. (2014) Mitochondrial genome changes and neurodegenerative diseases, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1842(8)**, 1198–1207.
54. Kennedy, S.R., Salk, J.J., Schmitt, M.W., Loeb, L.A. (2013) Ultra-sensitive sequencing reveals an age-related increase in somatic mitochondrial mutations that are inconsistent with oxidative damage, *PLOS Genetics*, **9(9)**, e1003794.
55. Payne, B.A.I., Wilson, I.J., Yu-Wai-Man, P., Coxhead, J., Deehan, D., Horvath, R., Taylor, R.W., Samuels, D.C., Santibanez-Koref, M., Chinnery, P.F. (2013) Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA, *Human Molecular Genetics*, **22(2)**, 384–390.
56. Cann, R.L., Stoneking, M., Wilson, A.C. (1987) Mitochondrial DNA and human evolution, *Nature*, **6099(325)**, 31–36.
57. Pakendorf, B., Stoneking, M. (2005) Mitochondrial DNA and human evolution, *Annual review of genomics and human genetics*, **6**, 165–183.
58. Torroni, A., Richards, M., Macaulay, V., Forster, P., Villems, R., Norby, S., Savontaus, M.L., Huoponen, K., Scozzari, R., Bandelt H.J. (2000) mtDNA haplogroups and frequency patterns in Europe, *American Journal of Human Genetics*, **66(3)**, 1173–1177.
59. van Oven, M., Kayser, M. (2009) Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation, *30(2)*, *Human mutation*, E386–E394.
60. Wallace, D.C. (1992) Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science*, **256(5057)**, 628–632.
61. Shoffner, J.M., Brown, M.D., Torroni, A., Lott, M.T., Cabell, M.F., Mirra, S.S., Beal, M.F., Yang, C.C., Gearing, M., Salvo, R., et al. (1993) Mitochondrial DNA variants observed in Alzheimer disease and Parkinson disease patients, *Genomics*, **17(1)**, 171–184.

62. Edland, S.D., Silverman, J.M., Peskind, E.R., Tsuang, D., Wijsman, E., Morris, J.C. (1996) Increased risk of dementia in mothers of Alzheimer's disease cases: evidence for maternal inheritance, *Neurology*, **47(1)**, 254–256.
63. Mosconi, L., Brys, M., Switalski, R., Mistur, R., Glodzik, L., Pirraglia, E., Tsui, W., De Santi, S., de Leon, M.J. (2007) Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104(48)**, 19067–19072.
64. Mosconi, L., de Leon, M., Murray, J., E, L., Lu, J., Javier, E., McHugh, P., Swerdlow, R.H. (2011) Reduced mitochondria cytochrome oxidase activity in adult children of mothers with Alzheimer's disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, **27(3)**, 483–490.
65. Honea, R.A., Swerdlow, R.H., Vidoni, E.D., Goodwin, J., Burns, J.M. (2010) Reduced gray matter volume in normal adults with a maternal family history of Alzheimer disease, *Neurology*, **74(2)**, 113–120.
66. Parker, W.D.Jr, Filley, C.M., Parks, J.K. (1990) Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease, *Neurology*, **40(8)**, 1302–1303.
67. Curti, D., Rognoni, F., Gasparini, L., Cattaneo, A., Paolillo, M., Racchi, M., Zani, L., Bianchetti, A., Trabucchi, M., Bergamaschi, S., Govoni, S.. Oxidative metabolism in cultured fibroblasts derived from sporadic Alzheimer's disease (AD) patients, *Neuroscience Letters*, **236(1)**, 13–16.
68. Liu, H., Zhang, Y., Zhao, H., Du, Y., Liu, X. (2021) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The heterogeneity among subgroups of haplogroup J influencing Alzheimer's disease risk. *Journal of Advanced Research*. **33**, 117–126.
69. Swerdlow, R.H., Hui, D., Chalise, P., Sharma, P., Wang, X., Andrews, S.J., Pa, J., Mahnken, J.D., Morris, J., Wilkins, H.M., Burns, J.M., Michaelis, M.L., Michaelis, E.K. (2020) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Exploratory analysis of mtDNA haplogroups in two Alzheimer's longitudinal cohorts, *Alzheimer's & Dementia Journal*, **16(8)**, 1164–1172.
70. Bi, R., Zhang, W., Yu, D., Li, X., Wang, H., Hu, Q., Zhang, C., Lu, W., Ni, J., Fang, Y., Li, T., Yao, Y. (2015) Mitochondrial DNA haplogroup B5 confers genetic susceptibility to Alzheimer's disease in Han Chinese, *Neurobiology of Aging*, **36(3)**, 1604.e7–16.
71. Tranah, G.J., Yokoyama, J.S., Katzman, S.M., Nalls, M.A., Newman, A.B., Harris, T.B., Cesari, M., Manini, T.M., Schork, N.J., Cummings, S.R., Liu, Y., Yaffe, K. Health, Aging and Body Composition Study. (2013) Mitochondrial DNA sequence associations with dementia and amyloid- β in elderly African Americans, *Neurobiology of Aging*, **35(2)**, 442.e1–8.
72. Tranah, G.J., Nalls, M.A., Katzman, S.M., Yokoyama, J.S., Lam, E.T., Zhao, Y., Mooney, S., Thomas, F., Newman, A.B., Liuh, Y., Cummings, S.R., Harris, T.B., Yaffe, K., and for the Health, Aging and Body Composition Study. (2012) Mitochondrial DNA Sequence Variation Associated with Dementia and Cognitive Function in the Elderly, *Journal of Alzheimer's Disease*, **32(2)**, 357–372.
73. Ridge, P.G., Maxwell, T.J., Corcoran, C.D., Norton, M.C., Tschanz, J.T., O'Brien, E., Kerber, R.A., Cawthon, R.M., Munger, R.G., Kauwe, J.S.K. (2012) Mitochondrial genomic analysis of late onset Alzheimer's disease reveals protective haplogroups H6A1A/H6A1B: the Cache County Study on Memory in Aging, *PLoS One*, **7(9)**, e45134.
74. Maruszak, A., Safranow, K., Branicki, W., Gawęda-Walerych, K., Pośpiech, E., Gabryelewicz, T., Canter, J.A., Barcikowska, M., Zekanowski, C. (2011) The impact of mitochondrial and nuclear DNA variants on late-onset Alzheimer's disease risk, *Journal of Alzheimer's Disease*, **27(1)**, 197–210.
75. Santoro, A., Balbi, V., Balducci, E., Pirazzini, C., Rosini, F., Tavano, F., Achilli, A., Siviero, P., Minicuci, N., Bellavista, E., Mishto, M., Salvioli, S., Marchegiani, F., Cardelli, M., Olivieri, F., Nacmias, B., Maria, A., Benussi, L., Ghidoni, R., Rose, G., Gabelli, C., Binetti, G., Sorbi,

- S., Crepaldi, G., Passarino, G., Torroni, A., Franceschi, C. (2010) Evidence for sub-haplogroup h5 of mitochondrial DNA as a risk factor for late onset Alzheimer's disease, *PLoS One*, **5(8)**, e12037.
76. Krüger, J., Hinttala, R., Majamaa, K., Remes, A.M. (2010) Mitochondrial DNA haplogroups in early-onset Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration, *Molecular Neurodegeneration*, **5**, 8.
77. Lakatos, A., Derbeneva, O., Younes, D., Keator, D., Bakken, T., Lvova, M., Brandon, M., Guffanti, G., Reglodi, D., Saykin, A., Weiner, M., Macciardi, F., Schork, N., Wallace, D.C., Potkin, S.G. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010) Association between mitochondrial DNA variations and Alzheimer's disease in the ADNI cohort, *Neurobiology of Aging*, **31(8)**, 1355–1363.
78. Takasaki, S. (2009) Mitochondrial haplogroups associated with Japanese Alzheimer's patients, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **41(5)**, 407–10.
79. Maruszak, A., Canter, J.A., Styczyńska, M., Zekanowski, C., Barcikowska, M. (2009) Mitochondrial haplogroup H and Alzheimer's disease--is there a connection? *Neurobiology of Aging*, **30(11)**, 1749–1755.
80. Fesahat, F., Houshmand, M., Panahi, M.S.S., Gharagozli, K., Mirzajani, F. (2007) Do haplogroups H and U act to increase the penetrance of Alzheimer's disease? *Cellular and Molecular Neurobiology*, **27(3)**, 329–334.
81. van der Walt, J.M., Dementieva, Y.A., Martin, E.R., Scott, W.K., Nicodemus, K.K., Kroner, C.C., Welsh-Bohmer, K.A., Saunders, A.M., Roses, A.D., Small, G.W., Schmechel, D.E., Doraiswamy, P.M., Gilbert, J.R., Haines, J.L., Vance, J.M., Pericak-Vance, M.A. (2004) Analysis of European mitochondrial haplogroups with Alzheimer disease risk, *Neuroscience Letters*, **365(1)**, 28–32.
82. Gómez-Durán, A., Pacheu-Grau, D., López-Gallardo, E., Díez-Sánchez, C., Montoya, K., López-Pérez, M.J., Ruiz-Pesini, E. (2010) Unmasking the causes of multifactorial disorders: OXPHOS differences between mitochondrial haplogroups, *Human Molecular Genetics*, **19(17)**, 3343–53.
83. Bellizzi, D., D'Aquila, P., Giordano, M., Montesanto, A., Passarino G. (2012) Global DNA methylation levels are modulated by mitochondrial DNA variants, *Epigenomics*, **4(1)**, 17–27.
84. Suissa, S., Wang, Z., Poole, J., Wittkopp, S., Feder, J., Shutt, T.E., Wallace, D.C., Shadel, G.S., Mishmar D. (2009) Ancient mtDNA genetic variants modulate mtDNA transcription and replication, *PLoS Genet*, **5(5)**, e1000474.
85. John, A., Kubosumi, A., Reddy, P.H. (2020) Mitochondrial MicroRNAs in Aging and Neurodegenerative Diseases, *Cells*, **9(6)**, 1345.
86. Miller, B., Kim, S.J., Mehta, H.H., Cao, K., Kumagai, H., Thumaty, N., Leelaprachakul, N., Braniff, R.G., Jiao, H., Vaughan, J., Diedrich, J., Saghatelian, A., Arpawong, T.E., Crimmins, E.M., Ertekin-Taner, N., Tubi, M.A., Hare, E.T., Braskie, M.N., Décarie-Spain, L., Kanoski, S.E., Grodstein, F., Bennett, D.A., Zhao, L., Toga, A.W., Wan, J., Yen, K., Cohen, P. (2023) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Mitochondrial DNA variation in Alzheimer's disease reveals a unique microprotein called SHMOOSE. *Molecular Psychiatry*, **28(4)**, 1813–1826.
87. Zhang, X., Farrell, J.J., Tong, T., Hu, J., Zhu, C. (2022) Alzheimer's Disease Sequencing Project; Li-San Wang, Richard Mayeux, Jonathan L Haines, Margaret A Pericak-Vance, Gerard D Schellenberg, Kathryn L Lunetta, Lindsay A Farrer. Association of mitochondrial variants and haplogroups identified by whole exome sequencing with Alzheimer's disease, *Alzheimer's & Dementia Journal*, **18(2)**, 294–306.
88. Coto, E., Gómez, J., Alonso, B., Corao, A.I., Díaz, M., Menéndez, M., Martínez, C., Calatayud, M.T., Moris, G., Álvarez V. (2011) Late-onset Alzheimer's disease is associated with mitochondrial DNA 7028C/haplogroup H and D310 poly-C tract heteroplasmy, *Neurogenetics*, **12(4)**, 345–346.

89. Giachin, G., Bouverot, R., Acajjaoui, S., Pantalone, S., Soler-López, M. (2016) Dynamics of human mitochondrial complex I assembly: implications for neurodegenerative diseases, *Frontiers in Molecular Biosciences*, **3**, 43.
90. Atlante, A., Valenti, D. (2023) Mitochondrial Complex I and β -Amyloid Peptide Interplay in Alzheimer's Disease: A Critical Review of New and Old Little Regarded Findings, *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 15951.
91. Zhunina, O.A., Yabbarov, N.G., Grechko, A.V., Yet, S., Sobenin, I.A., Orekhov A.N. (2020) Neurodegenerative Diseases Associated with Mitochondrial DNA Mutations, *Current Pharmaceutical Design*, **26(1)**, 103–109.
92. Brown, M.D., Shoffner, J.M., Kim, Y.L., Jun, A.S., Graham, B.H., Cabell, M.F., Gurley, D.S., Wallace, D.C. (1996) Mitochondrial DNA sequence analysis of four Alzheimer's and Parkinson's disease patients, *American Journal of Medical Genetics*, **61(3)**, 283–289.
93. Lin, F.H., Lin, R., Wisniewski, H.M., Hwang, Y.W., Grundke-Iqbal, I., Healy-Louie, G., Iqbal, K. (1992) Detection of point mutations in codon 331 of mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 2 in Alzheimer's brains, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **182(1)**, 238–246.
94. Wong, J., Steyn, J.S., Pienaar, I.S., Elson, J.L. (2022) Mitochondrial DNA population variation is not associated with Alzheimer's in the Japanese population: A consistent finding across global populations, *PLoS One*, **17(10)**, e0276169.
95. Hudson, G., Sims, R., Harold, D., Chapman, J., Hollingworth, P., Gerrish, A., Russo, G., Hamshere, M., Moskvina, V., Jones, N., Thomas, C., Stretton, A., Holmans, P.A., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Williams, J., Chinnery, P.F. (2012) GERAD1 Consortium. No consistent evidence for association between mtDNA variants and Alzheimer disease, *Neurology*, **78(14)**, 1038–1042.
96. Cavalcante, G.C., Brito, L.M., Schaan, A.P., Ribeiro-Dos-Santos, Â., de Araújo, G.S., On Behalf Of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022) Mitochondrial Genetics Reinforces Multiple Layers of Interaction in Alzheimer's Disease, *Biomedicines*, **10(4)**, 880.
97. Ridge, P.G., Wadsworth, M.E., Miller, J.B., Saykin, A.J., Green, R.C., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Kauwe, J.S.K. (2018) Assembly of 809 whole mitochondrial genomes with clinical, imaging, and fluid biomarker phenotyping, *Alzheimer's & Dementia*, **14(4)**, 514–519.
98. Andrews, S.J., Fulton-Howard, B., Patterson, C., McFall, G.P., Gross, A., Michaelis, E.K., Goate, A., Swerdlow, R.H., Pa, J., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020) Mitonuclear interactions influence Alzheimer's disease risk, *Neurobiology of Aging*, **87**, 138.e7–138.e14.